

THESIS

MUNICH

1963

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEZIEHUNG ZWISCHEN
DER HEMMUNG DER SCHMERZREAKTION UND
DER HEMMUNG DER BEDINGTEN FLUCHTREAKTION DURCH
VERSCHIEDENE PHARMAKA

Fahim Farres YACOUB Eissa

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153506_0041

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEZIEHUNG ZWISCHEN
DER HEMMUNG DER SCHMERZREAKTION UND
DER HEMMUNG DER BEDINGTEN FLUCHTREAKTION DURCH
VERSCHIEDENE PHARMAKA

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Fahim Farres YACoub Eissa
aus Port Said

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Privat-Dozent Dr. A. HERZ
Mitberichterstatter:	Professor Dr. M. KIESE
Dekan:	Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 7. 1963

Analgetica wie Morphin hemmen nicht nur die Reaktion auf schmerzhaft Reize, sondern auch die Antwort auf bedingende Reize (VERHAVE et al; AMBRUS et al; TEDESCHI et al 1960). Eine Hemmung bedingter Reaktionen wird besonders bei Neuroleptica gefunden und ist charakteristisch für ihre zentrale Wirkung. Neuroleptica wie Chlorpromazin sind aber auch in Analgesietests wirksam (BLUMBERG und DAYTON; FRIEBEL und REICHLE; JACOB und BLOZOVSKI und andere). Offenbar überschneidet sich die Wirkung von Analgetica und Neuroleptica in pharmakologischen Tests. Eine genauere Beurteilung des Zusammenhanges zwischen der Beeinflussung schmerzhafter und bedingter Reaktionen ist aber auf Grund der vorliegenden Daten der Literatur kaum möglich. Nur in einzelnen Arbeiten werden die beiden Reaktionen unter vergleichbaren Bedingungen untersucht und die hierbei gewonnenen Ergebnisse sind widerspruchsvoll (siehe spätere Diskussion).

Die Untersuchung der Frage eines Zusammenhanges zwischen der Beeinflussung von Schmerzreaktionen und bedingter Reaktionen durch Pharmaka wurde von Interesse nach Untersuchungen über zentrale Wirkungen von Arecolin (HERZ 1962). Diese hatten gezeigt, dass Arecolin die Schmerzreaktion und die bedingte Fluchtreaktion in sehr ähnlichen Dosen hemmt. Es erhob sich die Frage, ob die Reaktionshemmung in beiden Fällen auf einen gleichen Grundmechanismus zurückgeführt werden kann und ob auch andere Cholinomimetica eine derartige Wirkung aufweisen. In den vorliegenden Untersuchungen sollten daher zentral wirksame Substanzen verschiedensten Typs auf die Beeinflussung der Schmerzreaktion und der bedingten Fluchtreaktion unter Bedingungen untersucht werden, die einen direkten Vergleich gestatten.

Chlorpromazin und Reserpin wurden als Vertreter der Neuroleptica gewählt, Pentobarbital als Narkoticum. Bulbocapnin war wegen seiner kataleptischen Wirkung von Interesse, da bei der Hemmung bedingter Reaktionen der Katalepsie eine gewisse Wirkung zugeschrieben wird. Morphin diente als Vertreter der stark wirksamen Analgetica. Als Substanz mit zentral erregender Wirkung wurde d-Amphetamin gewählt. Versuche mit Tremorin und Spiro-(N-methyl-piperidyl-4)-N-aethyl-succinimid (RS 86) sollten klären, in wieweit die vorhererwähnten Befunde bei Arecolin auch für andere Cholinomimetica zutreffen.

Für die Untersuchungen wurden männliche Ratten verwendet. Zu Beginn der Versuche hatten sie ein Gewicht von 200 - 250 Gramm. Nach 2 - 3 Monaten, in denen die Tiere in 8 - 14-tägigem Abstand immer wieder verwendet wurden, betrug ihr Gewicht etwa 500 Gramm. Tiere mit einem höheren Gewicht wurden ausgeschieden.

I. Prüfung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion

Die Versuche wurden mit dem Stabsprungtest (pole climbing response) nach COOK und WEIDLEY durchgeführt. Die Tiere wurden trainiert bei Ertönen des bedingten Reizes, eines Summertones, den in der Mitte des Käfigs angebrachten Stab zu erklettern. Geschah dies nicht innerhalb 5 Sekunden, so erfolgten elektrische Schläge von einem Rost am Boden des Käfigs (Kleines Reizgerät von Netheler und Hinz, Hamburg; 5 mA, 1 Reiz pro Sekunde). War die Stange nicht binnen 30 Sekunden erklettert, so wurde auch die unbedingte Fluchtreaktion als aufgehoben gewertet. Die Reaktion auf den bedingten und unbedingten Reiz wurde im Abstand von 1 Minute 5 - 10 mal hintereinander geprüft und daraus die Reaktionshemmung in Prozent errechnet. Für die Versuche wurden nur Tiere verwendet, die vor Verabfolgung der zu prüfenden Substanzen mindestens 9 von 10 bedingten Reizen beantworteten. Bei einem Teil der Versuche wurde auch die Reaktionszeit für den Vollzug der bedingten Reaktion (Zeitraum vom Einsetzen des Summertones bis zum Sprung) gemessen. Weiterhin wurde die Zahl der sekundär bedingten Reaktionen (COOK und WEIDLEY; MAFFII) - Sprünge der Tiere an den Stab schon vor Einsetzen des Summertones - registriert.

II. Prüfung der Schmerzreaktion

Die Reaktion auf schmerzhaft Reize wurde in Anlehnung an die Methode von LUCKNER und MAGUN mittels elektrischer Reizung am Schwanz der Ratten geprüft. Eine Doppel­elektrode wurde an die Schwanzwurzel der Tiere angelegt und die Stromstärke allmählich erhöht, bis die Tiere reizsynchron zu piepsen begannen (Reizgerät "Stimulator" von Netheler und Hinz, Hamburg; Reizfrequenz 1 Hz, Reizdauer 15 msec, Innenwiderstand $> 100 \text{ KOhm}$). Als Reizschwelle wurde der Mittelwert von 5 - 10 unmittelbar hintereinander durchgeführten Einzelbestimmungen angenommen. Vor Injektion der Substanzen wurde im Abstand von etwa 15 Minuten die Reizschwelle zweimal bestimmt. Tiere, bei denen diese unter 0,35 mA oder über 0,7 mA lag, sowie Tiere mit grösseren Schwankungen, wurden ausgeschieden. Die Veränderung der Reizschwelle nach Injektion der Substanzen wurde in Prozenten des Ausgangswertes berechnet.

Die Fluchtreaktion und die Schmerzreaktion wurde in demselben Versuch abwechselnd geprüft. Je nach der Dauer der Wirkung und der Geschwindigkeit ihres

Eintritts, wurden die beiden Tests 3 - 6 mal im Abstand von 20 - 30 Minuten vorgenommen. Die in den folgenden Tabellen angegebenen Zeiten liegen etwa in der Mitte zwischen beiden Reaktionsprüfungen.

SUBSTANZEN

Es wurden folgende Substanzen verwendet:

Morphin hydrochlorid,
Chlorpromazin hydrochlorid (Megaphen^R),
Pentobarbital Natrium (Nembutal^R),
Reserpin (Serpasil^R),
Bulbocapnin hydrochlorid,
d-Amphetamin sulfat,
Tremorin hydrochlorid,
Spiro-(N-methyl-piperidyl-4)-N-aethyl-succinimid (RS 86) +),
Atropin sulfat,
Atropin methylnitrat (Eumydin^R).

Die Gewichtsangaben beziehen sich auf die jeweils verwendeten Salze. Soweit nicht Ampullenlösungen zur Anwendung kamen (Chlorpromazin und Reserpin), wurden die Substanzen in isotoner Kochsalzlösung unmittelbar vor dem Versuch frisch gelöst.

Morphin wurde intraperitoneal, Reserpin intramuskulär, die übrigen Substanzen subcutan injiziert.

ERGEBNISSE

I. Chlorpromazin

Den Einfluss des Chlorpromazins auf die Reizschwelle im Analgesietest zeigt Tabelle 1.

+) RS 86 wurde von der Firma Sandoz - A.G. Basel zur Verfügung gestellt.

TABELLE 1:

Wirkung von Chlorpromazin auf die Schmerzreaktion. Erhöhung der Reizschwelle in Prozenten des Ausgangswertes. Mittelwerte und mittlerer Fehler des Mittelwertes aus 8-10 Versuchen je Dosis.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion				
	30	60	90	120	150 Min.
0,5	10 + 5	8 + 2	12 + 7	8 + 5	2 + 2
1,0	8 + 3	13 + 5	4 + 5	7 + 2	10 + 5
2,0	8 + 3	49 + 14	80 + 23	87 + 21	98 + 25
4,0	99 + 18	122 + 23	149 + 20	146 + 27	169 + 32

Wurden die Tiere nicht behelligt, so verhielten sie sich sehr ruhig. Während der Analgesieprüfung waren aber einzelne Tiere eher erregt, und mit mehrmaliger Wiederholung der Reizung an der Schwanzwurzel steig die Reizschwelle immer höher.

Das Ergebnis der abwechselnd mit der Schmerzschwellenbestimmung vorgenommenen Prüfung der Fluchtreaktion gibt Tabelle 2 wieder.

TABELLE 2:

Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion durch Chlorpromazin. Die erste Zahl gibt die Hemmung der bedingten Fluchtreaktion, die zweite Zahl die Hemmung der unbedingten Fluchtreaktion in Prozent wieder. 8 - 10 Versuche je Dosis.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion				
	30	60	90	120	150 Min.
0,5	32/ 0	27/ 0	30/ 0	26/ 0	19/ 0
1,0	44/ 3	61/14	84/ 6	79/19	52/ 6
2,0	64/11	80/53	95/75	95/75	96/67
4,0	100/60	100/87	100/87	100/100	100/93

Die Reaktionszeit, d. h. der Zeitraum vom Einsetzen des Summertones bis zum Sprung an den Stab, ist auch bei der kleinsten Dosis, bei der die Fluchtreaktion meist noch innerhalb der 5-Sekundenfrist vollzogen wird, deutlich verlängert.

Der Vergleich der Tabelle 1 und 2 zeigt, dass kleine Dosen von Chlorpromazin bereits eine weitgehende Hemmung der bedingten Fluchtreaktion bewirken ohne dass die Reizschwelle im Analgesietest nennenswert verändert ist. Dies veranschaulicht die Abb. 1, in der die Wirkungen des Chlorpromazins in beiden Tests zueinander in Beziehung gesetzt sind.

Abb.1 Chlorpromazin

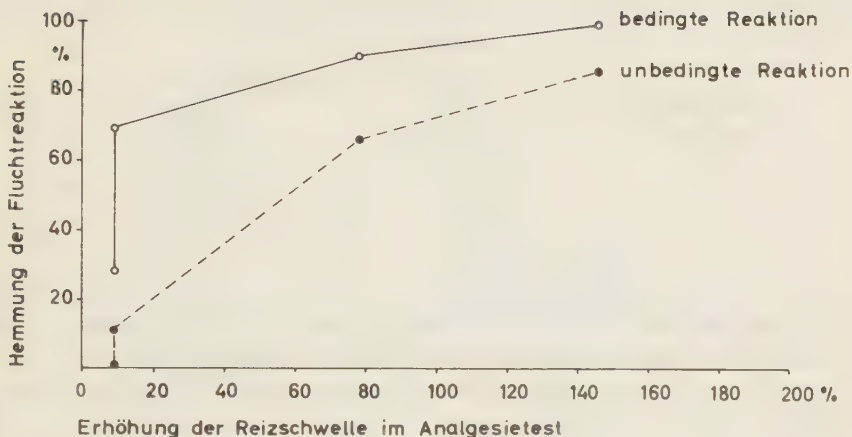


ABBILDUNG 1:

Vergleich der Wirkung von Chlorpromazin auf die Schmerzreaktion und die Fluchtreaktion. Die den Messpunkten entsprechenden Chlorpromazindosen betragen von links unten nach rechts oben ansteigend 0,5 - 1,0 - 2,0 - 4,0 mg/kg. Bei 0,5 mg/kg sind die Mittelwerte der jeweils 2. - 4. Reaktionsprüfung, bei den höheren Dosen die Mittelwerte der 2. - 5. Reaktionsprüfung zugrunde gelegt.

Die Abbildung zeigt auch den relativ grossen Unterschied zwischen der Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion (spezifischer Block nach COOL und WEIDLEY).

2. Reserpin:

Die Prüfung der Wirkung von Reserpin wurde 4 - 5 Stunden nach der Injektion vorgenommen. Zu diesem Zeitpunkt ist bereits eine weitgehende Verarmung des Gehirns an biogenen Aminen eingetreten, und die dämpfende Wirkung hat ihr Maximum erreicht (HOLTZ et al).

Die Veränderung der Schmerzschwelle durch Reserpin zeigt Tabelle 3.

TABELLE 3:

Veränderungen der Reizschwelle im Analgesietest durch Reserpin in Prozenten des Ausgangswertes. Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes aus 6-8 Versuchen je Dosis.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion	
	4	5 Stunden
0,5	-11 $\pm$ 1,5	-10 $\pm$ 3
1,0	+ 5 $\pm$ 8	+ 3 $\pm$ 5
5,0	+48 $\pm$ 20	+41 $\pm$ 16

Die Erniedrigung der Reizschwelle bei 0,5 mg/kg ist signifikant ($p = < 0,05$). Unbeeinflusst verhielten sich die Tiere ruhig, piepsen aber beim Anfassen; bei der Reaktionsprüfung reagieren sie selbst bei der höchsten Dosis lebhaft.

Das Ergebnis der bei denselben Tieren vorgenommenen Prüfung der Fluchtreaktion gibt Tabelle 4 wieder.

TABELLE 4:

Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion durch Reserpin. Die erste Zahl gibt die Hemmung der bedingten Reaktion, die zweite Zahl die Hemmung der unbedingten Reaktion in Prozenten wieder.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion	
	4	5 Stunden
0,5	58/ 8	68/ 15
1,0	80/ 48	93/ 48
5,0	100/100	100/100

In der folgenden Abbildung sind die Ergebnisse der beiden Reaktionsprüfungen zueinander in Beziehung gesetzt.

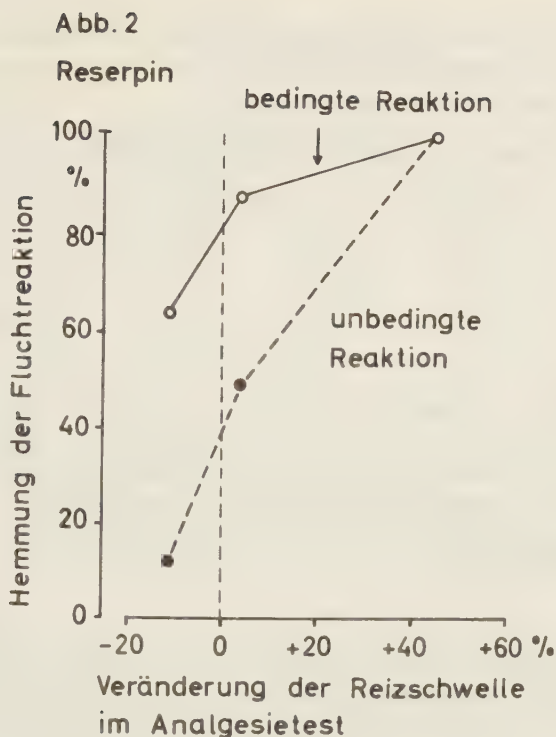


ABBILDUNG 2:

Vergleich der Wirkung von Reserpin auf die Schmerzreaktion und die Fluchtreaktion. Die Messpunkte entsprechen den Dosen 0,5 - 1,0 - 0,5 mg/kg. Mittelwerte aus den beiden Reaktionsprüfungen 4 und 5 Stunden nach der Injektion.

Die Abbildung zeigt, dass die Hemmung der bedingten Fluchtreaktion durch 0,5 mg/kg Reserpin mit einer Verminderung der Reizschwelle im Analgesietest einhergeht. Erst bei hohen Dosen, welche die Sprungreaktion vollkommen aufheben, kommt es zu einer leichten Erhöhung der Reizschwelle. Der beträchtliche Abstand zwischen der Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion zeigt die spezifische Natur dieses Blockes.

3. Pentobarbital

Die Beeinflussung der Schmerzreaktion durch Pentobarbital gibt die Tabelle 5 wieder.

TABELLE 5:

Veränderung der Reizschwelle im Analgesietest durch Pentobarbital in Prozenten des Ausgangswertes. Mittelwerte und mittlerer Fehler des Mittelwertes aus 8 - 10 Versuchen je Dosis (bei 80 mg/kg 4 Versuche).

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion				
	10	30	50	70	90 Min.
10	15 $\pm$ 9	25 $\pm$ 13	13 $\pm$ 6	4 $\pm$ 3	
15	42 $\pm$ 10	56 $\pm$ 13	49 $\pm$ 21	56 $\pm$ 19	29 $\pm$ 10
20	6 $\pm$ 3	16 $\pm$ 6	17 $\pm$ 6	13 $\pm$ 6	18 $\pm$ 7
40	33 $\pm$ 14	118 $\pm$ 63	117 $\pm$ 48	56 $\pm$ 24	
80			> 800		

Bei 10 mg/kg verhalten sich die Tiere meist ruhig, der Gang zeigt leichte Ataxie; bei 15 mg/kg bis 20 mg/kg wird teilweise vorübergehend Seitenlage vertragen, der Gang ist stark ataktisch. Bei 40 mg/kg bleiben die Tiere auch längere Zeit auf dem Rücken liegen. 80 mg/kg bewirken tiefe Narkose.

Das Ergebnis der an denselben Tieren vorgenommenen Prüfung der Fluchtreaktion zeigt Tabelle 6.

TABELLE 6:

Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion durch Pentobarbital in Prozent. Erste Zahl bedingte Reaktion, zweite Zahl unbedingte Reaktion.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion				
	10	30	50	70	90 Min.
10	26/ 0	27/ 4	22/ 0	24/ 0	
15	69/ 20	82/ 30	61/ 25	41/ 20	
20	79/ 45	94/ 75	85/ 70	60/ 19	
40	100/100	100/100	100/100	100/100	(2 Versuche)

Die Ergebnisse der beiden Reaktionsprüfungen sind in der Abbildung 3 zueinander in Beziehung gesetzt.

Abb. 3 Pentobarbital

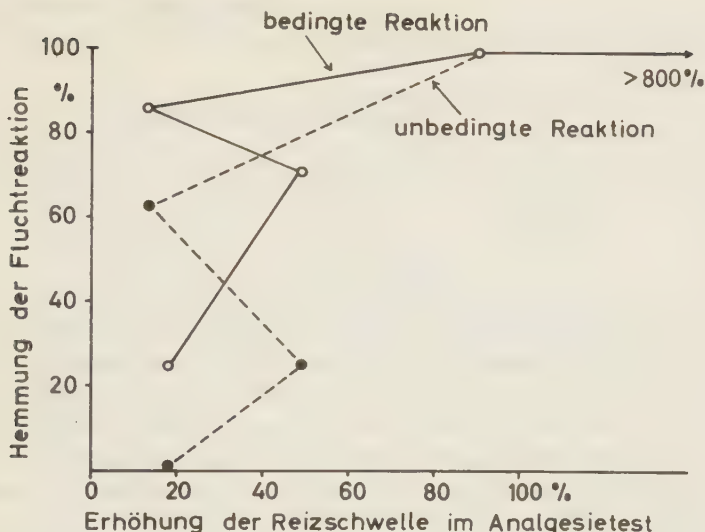


ABBILDUNG 3:

Vergleich der Wirkung von Pentobarbital auf die Schmerzreaktion und die Fluchtreaktion. Die Messpunkte entsprechen den Dosen 10 - 15 - 20 - 40 - 80 mg/kg. Mittelwerte aus der jeweils 1. - 3. Reaktionsprüfung.

Der deutlichen Erhöhung der Reizschwelle im Analgesietest bei 15 mg/kg entspricht eine teilweise Hemmung der bedingten Fluchtreaktion. Weitere Erhöhung der Dosis führt wieder zu einem Rückgang der Reizschwelle. (Bei einer Reihe von Tieren, welche bereits Seiten- und Rückenlage vertrugen, war die Schmerzschwelle praktisch unverändert.) Eine starke Erhöhung trat erst bei vollnarkotischen Dosen ein.

4. Bulbocapnin

Die Beeinflussung der Schmerzreaktion durch Bulbocapnin gibt die folgende Tabelle 7 wieder.

TABELLE 7:

Wirksamkeit von Bulbocapnin im Analgesietest. Erhöhung der Reizschwelle in Prozenten des Ausgangswertes. Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes aus 10 Versuchen je Dosis.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion			
	20	40	60	80 Min.
10	18 $\pm$ 4	22 $\pm$ 5	16 $\pm$ 7	17 $\pm$ 4
20	22 $\pm$ 10	13 $\pm$ 4	13 $\pm$ 4	8 $\pm$ 3
40	97 $\pm$ 7	129 $\pm$ 39	108 $\pm$ 49	35 $\pm$ 6

Schon bei 10 mg/kg zeigen die Tiere charakteristische Haltungsveränderungen; der Rücken ist stark gekrümmt, die Hinterbeine zur Seite gestreckt, der Muskeltonus erhöht; daraus resultiert der für Bulbocapnin Katalepsie charakteristische breitbeinige Sitz. Die Tiere piepsen oftmals spontan, besonders häufig aber beim Anfassen. Während der Reizschwellenbestimmung sind sie eher erregt.

Die Tabelle 8 gibt das Ergebnis der Prüfung der Fluchtreaktion an denselben Tieren wieder.

TABELLE 8:

Hemmung der Fluchtreaktion durch Bulbocapnin in Prozent. Erste Zahl bedingte Reaktion, zweite Zahl unbedingte Reaktion.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion			
	20	40	60	80 Min.
10	50/ 8	28/ 0	20/ 0	20/ 0
20	83/52	57/39	59/31	42/14
40	100/78	85/73	73/43	49/29

In der folgenden Abbildung 4 ist das Ergebnis der beiden Reaktionsprüfungen veranschaulicht.

Abb.4 Bulbocapnin

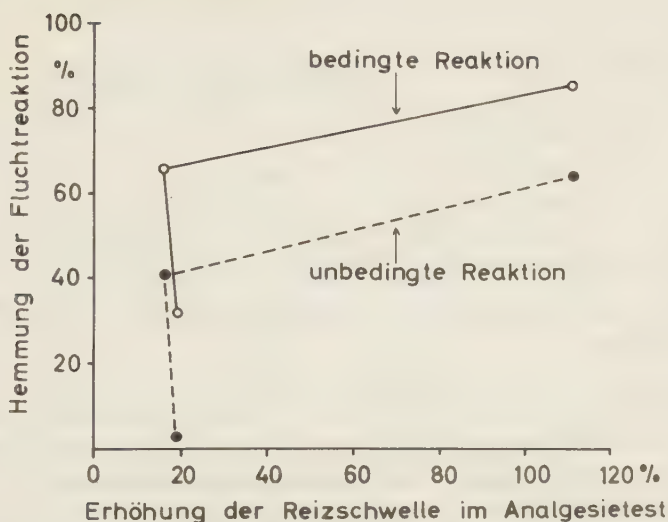


ABBILDUNG 4

Vergleich der Wirksamkeit von Bulbocapnin im Analgesietest und im Sprungtest, die den Messpunkten entsprechenden Dosen betragen 10 - 20 - 40 mg/kg. Mittelwerte aus den jeweils ersten drei Reaktionsprüfungen.

Die Abbildung zeigt, dass bei den kleineren Dosen vorwiegend die Fluchtreaktion gehemmt wird. Erst bei der hohen Dosis kommt es zu einem stärkeren Anstieg der Reizschwelle im Analgesietest. Der Unterschied in der Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion ist deutlich kleiner als bei Chlorpromazin und Reserpin.

5. Morphin

Während bei den bisher erwähnten Substanzen - Chlorpromazin, Reserpin, Pentobarbital und Bulbocapnin - im Bereich kleinerer Dosen die Hemmung der bedingten (teilweise unbedingten) Fluchtreaktion im Vordergrund steht und erst bei höheren Dosen eine Wirkung im Analgesietest deutlicher wird, finden wir bei Morphin umgekehrte Verhältnisse.

Die analgetische Wirkung von Morphin gibt die folgende Tabelle 9 wieder.

TABELLE 9:

Erhöhung der Schmerzschwelle im Analgesietest durch Morphin in Prozent des Ausgangswertes. Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes aus 6 - 12 Versuchen je Dosis.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion					
	15	45	75	105	135 Min.	
7,5	38 $\pm$ 9	79 $\pm$ 19	86 $\pm$ 35	78 $\pm$ 24	23 $\pm$ 9	
10,0	85 $\pm$ 14	187 $\pm$ 27	182 $\pm$ 22	143 $\pm$ 14	67 $\pm$ 21	
12,5	149 $\pm$ 26	580 $\pm$ 82	506 $\pm$ 123	390 $\pm$ 116	167 $\pm$ 72	
15,0	148 $\pm$ 33	684 $\pm$ 164	677 $\pm$ 133	509 $\pm$ 136	383 $\pm$ 54	

Das Ergebnis der abwechselnd durchgeführten Prüfung der Fluchtreaktion gibt Tabelle 10 wieder.

TABELLE 10:

Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion durch Morphin in Prozent. Erste Zahl bedingte Reaktion, zweite Zahl unbedingte Reaktion.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion				
	15	45	75	105	135 Min.
7,5	6/ 0	10/ 0	5/ 0	5/ 0	0/0
10,0	34/ 7	30/ 4	15/ 0	4/ 0	0/0
12,5	70/20	77/20	55/23	28/17	0/0
15,0	66/22	95/26	77/20	57/18	32/0

Die Beziehung der Wirkung von Morphin in beiden Tests veranschaulicht Abbildung 5.

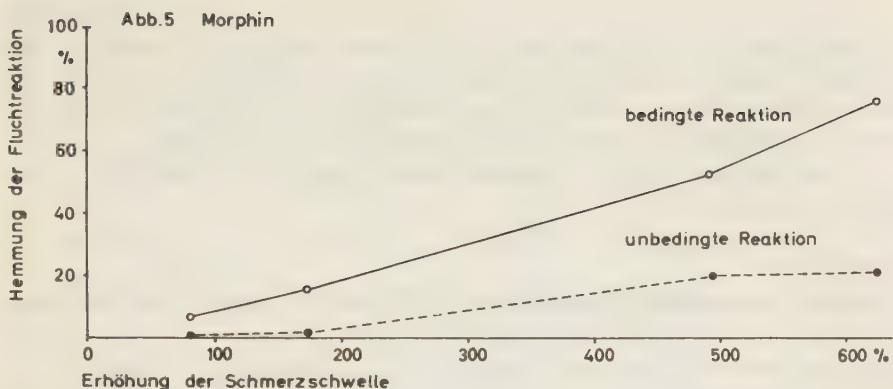


ABBILDUNG 5:

Vergleich der Wirkung von Morphin auf die Schmerzreaktion und Fluchtreaktion. Die Messpunkte entsprechen den Dosen 7,5 - 10 - 12,5 - 15 mg/kg. Es sind die Mittelwerte der jeweils 2. - 4. Reaktionsprüfung zugrunde gelegt.

Bei den kleineren Morphindosen, welche die Schmerzschwelle bereits um 100 - 200 % ansteigen lassen, ist die Fluchtreaktion noch kaum beeinträchtigt. Erst bei den höheren Dosen, durch welche die Schmerzreaktion mehr oder weniger aufgehoben wird, tritt eine teilweise Hemmung der bedingten Fluchtreaktion ein; die unbedingte Fluchtreaktion ist hierbei noch weitgehend erhalten.

6. d-Amphetamin

Die Wirkung von d-Amphetamin zeigt gewisse Ähnlichkeit mit der von Morphin. Bereits kleine Dosen führen zu einem beträchtlichen Abstieg der Reizschwelle im Analgesietest.

TABELLE 11:

Erhöhung der Reizschwelle im Analgesietest durch Amphetamin in Prozenten des Ausgangswertes. Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes aus 8 - 10 Versuchen je Dosis.

Dosis je mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion			
	20	40	60	80 Min.
0,5	42 $\pm$ 12	66 $\pm$ 10	61 $\pm$ 13	54 $\pm$ 12
1,0	64 $\pm$ 28	100 $\pm$ 30	116 $\pm$ 21	129 $\pm$ 28
2,0	82 $\pm$ 17	114 $\pm$ 21	137 $\pm$ 30	138 $\pm$ 37
4,0	98 $\pm$ 17	149 $\pm$ 24	233 $\pm$ 33	192 $\pm$ 26

Bei einer Dosis von 0,5 mg/kg, welche bereits eine deutliche Erhöhung der Reizschwelle bewirkt, sind die Tiere nur wenig lebhafter als Kontroll-Tiere. Stärkere Zeichen motorischer Erregung sind erst bei Dosen von 1 mg/kg und darüber erkennbar. Die bei höheren Dosen beträchtliche Erhöhung der Reizschwelle steht im auffälligen Gegensatz zu dem häufigen Piepsen der Tiere.

Die folgende Tabelle 12 zeigt die Beeinflussung der Fluchtreaktion in denselben Versuchen.

TABELLE 12:

Hemmung der bedingten Fluchtreaktion (erste Zahl) und unbedingten Fluchtreaktion (zweite Zahl) durch Amphetamin in Prozenten.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion			
	20	40	60	80 Min.
0,5	5/0	7/0	5/0	5/0
1,0	9/0	3/0	0/0	0/0
2,0	32/0	54/0	44/0	38/0
4,0	30/0	87/0	73/0	45/0

Erst bei den höheren - mit starker motorischer Erregung einhergehenden - Amphetamindosen, kommt es zu einer Hemmung der bedingten Reaktion; die unbedingte Fluchtreaktion bleibt jedoch voll erhalten.

Eine weitere Charakterisierung der Amphetaminwirkung ermöglicht die Messung der Reaktionszeit und der sekundär bedingten Reaktionen. Die Reaktionszeit - Zeitraum zwischen dem Einsetzen des Summerzeichens und dem vollführten Sprung an den Stab - wird durch kleine Amphetamindosen verkürzt. Gleichzeitig kommt es zu einer Vermehrung der Zahl der sekundär bedingten Reaktionen, d. h. die Tiere springen oftmals ohne den bedingten Reiz abzuwarten - was bei den Kontroll-Tieren recht selten ist. Dies zeigen die beiden folgenden Tabellen.

TABELLE 13:

Reaktionszeit der bedingten Fluchtreaktion vor und nach Amphetamin in Sekunden. Mittelwerte und mittlerer Fehler des Mittelwertes aus 8 Versuchen je Dosis.

Dosis mg/kg	vor Amphetamin	nach Amphetamin		
		20	40	60 Min.
0,5	3,34 $\pm$ 0,35	2,11 $\pm$ 0,26	2,20 $\pm$ 0,25	2,00 $\pm$ 0,22
1,0	3,90 $\pm$ 0,34	2,55 $\pm$ 0,23	2,78 $\pm$ 0,35	2,60 $\pm$ 0,34

TABELLE 14:

Zahl der sekundär bedingten Reaktionen vor und nach Amphetamin, während des 5 - Minuten Aufenthaltes im Sprungkäfig. Mittelwerte aus 8 Versuchen je Dosis.

Dosis mg/kg	vor Amphetamin		nach Amphetamin		
			20	40	60 Min.
0,5	0,12		2,37	2,50	2,50
1,0	0,00		2,62	2,25	0,75

Die folgenden Abbildungen veranschaulichen diese Ergebnisse.

Abb. 6a

Amphetamin

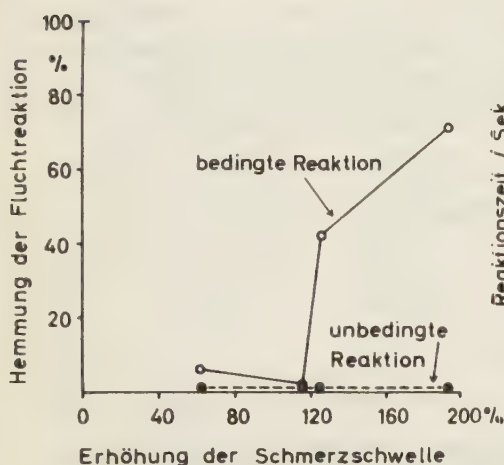


Abb. 6b

o - 0,5 mg / kg

x - 1,0 mg / kg

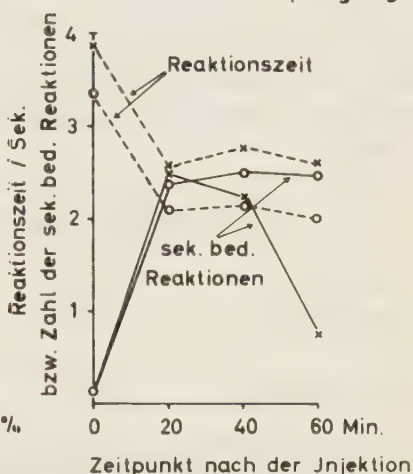


ABBILDUNG 6a:

Beziehung zwischen der Wirkung von Amphetamin auf die Schmerzreaktion und die Fluchtreaktion. Die Messpunkte entsprechen den Dosen 0,5 - 1,0 - 2,0 - und 4,0 mg/kg. Mittelwerte der 2. - 4. Reaktionsprüfung.

ABBILDUNG 6b:

Wirkung von Amphetamin auf die Reaktionszeit der bedingten Fluchtreaktion und auf sekundär bedingte Reaktionen.

Bei den kleineren Amphetamindosen ist die Erhöhung der Schmerzschwelle im Analgesietest von keinen Hemmungen der bedingten Fluchtreaktion begleitet; vielmehr ist die Reaktionszeit verkürzt und sekundär bedingte Reaktionen beträchtlich vermehrt. Eine Hemmung der bedingten Reaktion tritt erst bei höheren Dosen von Amphetamin ein.

7. Tremorin

Eine Abschwächung der Reaktion auf schmerzhafte Reize nach Verabfolgung von Tremorin ist erstmals von CHEN, sowie von LENKE beschrieben worden. Die Natur dieser "analgetischen" Wirkung, für die ein zentraler Mechanismus angenommen wird, ist bisher wenig geklärt. Die Hemmung dieser Tremorin-Analgesie hat sich für die Testung der Wirksamkeit von Antiparkinson-Mitteln brauchbar erwiesen.

Die Beeinflussung der Schmerzreaktion durch Tremorin gibt die folgende Tabelle wieder.

TABELLE 15:

Erhöhung der Reizschwelle im Analgesietest durch Tremorin und deren Beeinflussung durch Eumydrin und Atropin.

Injektion von Eumydrin und Atropin 30 Min. vor Tremorin. Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes aus 8 - 10 Versuchen je Dosis, bei Eumydrin und Atropin je 4 Versuche.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion							
	15		45		75		105 Min.	
5	22	+ 8	45	+ 15	21	+ 9	10	+ 6
10	68	+ 22	108	+ 31	96	+ 19	59	+ 13
20	63	+ 16	332	+ 125	680	+ 173	739	+ 175
20	272	+ 116	344	+ 116	407	+ 122	330	+ 18
+ 5 mg/kg Eumydrin								
20	23	+ 8	22	+ 23	33	+ 17	41	+ 18
+ 5 mg/kg Atropin								

Durch 5 mg/kg Tremorin wird das Allgemeinverhalten der Tiere wenig beeinflusst. Bei 10 mg/kg sind Zeichen motorischer Erregung wie vermehrtes Putzen, Beissen (oft in die eigene Pfote) erkennbar. Tremor ist nur bei einzelnen Tieren angedeutet. Bei 20 mg/kg ist dieser regelmässig vorhanden, daneben auch Zeichen peripherer parasympatischer Wirkung wie Tränenfluss, Speichelfluss und Defäkation. Durch vorherige Verabfolgung von Eumydrin werden diese peripheren Wirkungen vollkommen aufgehoben, die Erhöhung der Reizschwelle im Analgesietest jedoch nur wenig abgeschwächt. Atropin hingegen hebt die analgetische Wirkung (wie auch den Tremor) auf.

Die Erhöhung der Schmerzschwelle durch Tremorin geht mit einer Hemmung der Fluchtreaktion einher. Eumydrin beeinflusst diese Wirkung nur wenig, Atropin hebt sie weitgehend auf. Dies zeigt Tabelle 16, die Versuche wiedergibt - die abwechselnd mit der Schmerzschwellenprüfung vorgenommen werden.

TABELLE 16:

Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion durch Tremorin und deren Beeinflussung durch Eumydrin und Atropin in Prozenten. Erste Zahl Hemmung der bedingten Reaktion, zweite Zahl Hemmung der unbedingten Reaktion. Injektion von Eumydrin und Atropin 30 Minuten vor Tremorin.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion			
	15	45	75	105 Min.
5	6/ 0	10/ 3	6/ 3	7/ 0
10	36/ 4	52/13	48/14	35/12
20	40/ 5	95/55	100/95	95/90
20	75/28	85/42	78/57	73/22
+ 5 mg/kg Eumydrin				
20				
+ 5 mg/kg Atropin	8/ 0	19/ 0	10/ 0	6/ 0

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Beziehung der analgetischen Wirkung des Tremorin zu der Hemmung der bedingten (unbedingten) Fluchtreaktion.

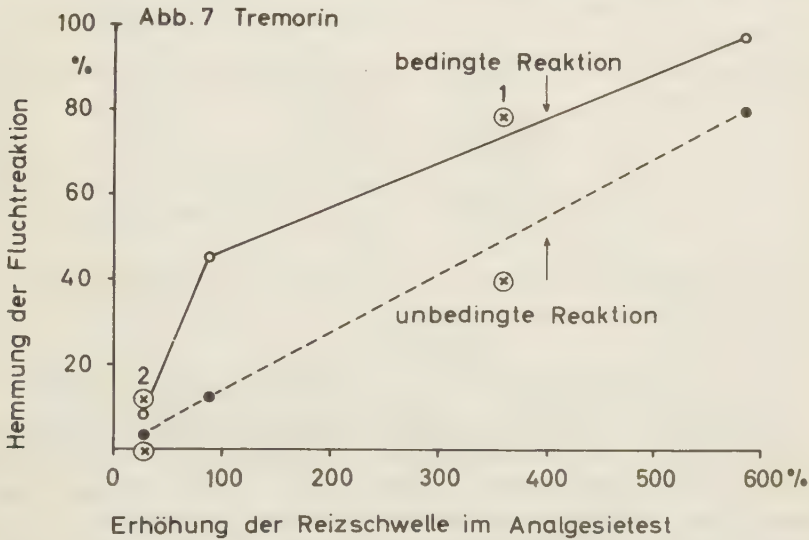


ABBILDUNG 7:

Vergleich der Wirkungen von Tremorin auf Schmerzreaktion und Fluchtreaktion. Die den in üblicher Weise markierten Messpunkten entsprechenden Tremorindosen betragen 5 - 10 - 20 mg/kg. Ausserdem sind mit besonderen Marken eingetragen die Ergebnisse der Versuche mit 20 mg/kg Tremorin + 5 mg/kg Eumydrin (⊗) so wie mit 20 mg/kg Tremorin + 5 mg/kg Atropin (⊙). Es sind die Mittelwerte der 2. - 4. Reaktionsprüfung zugrunde gelegt.

Die Abbildung macht deutlich, dass durch Tremorin die Reaktion auf den schmerzhaften Reiz und den bedingten Reiz etwa gleichzeitig gehemmt wird, beide Wirkungen durch Eumydrin nur mässig abgeschwächt, durch Atropin aber aufgehoben werden.

8. Spiro-(N-methyl-piperidyl-4)-N-aethyl-succinimid (RS 86)

Ähnlich wie Tremorin führt auch RS 86 - eine Substanz mit cholinomimetischer Wirkung - zu einer Erhöhung der Reizschwelle im Analgesietest. Die Versuche mit Eumydrin und Atropin dienen der Abgrenzung zentraler und peripherer Mechanismen.

TABELLE 17:

Wirkung von RS 86 im Analgesietest. Erhöhung der Reizschwelle in Prozenten des Ausgangswertes. Applikation von Eumydrin und Atropin 30 Minuten von RS 86. Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes aus 8 - 10 Versuchen je Dosis, bei Eumydrin und Atropin jeweils 4 Versuche.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion			
	10	30	50	70 Min.
0,125	21 $\pm$ 6	31 $\pm$ 6	23 $\pm$ 9	19 $\pm$ 5
0,25	41 $\pm$ 16	104 $\pm$ 18	54 $\pm$ 12	
0,5	128 $\pm$ 20	113 $\pm$ 18	53 $\pm$ 9	48 $\pm$ 12
1,0	172 $\pm$ 28	173 $\pm$ 23	115 $\pm$ 16	51 $\pm$ 12
2,0	558 $\pm$ 58	338 $\pm$ 37	280 $\pm$ 53	198 $\pm$ 34
2,0				
+ 5 mg/kg Eumydrin	215 $\pm$ 72	221 $\pm$ 58	147 $\pm$ 30	123 $\pm$ 27
2,0				
+ 5 mg/kg Atropin	7 $\pm$ 10	17 $\pm$ 15	18 $\pm$ 16	45 $\pm$ 38

Nach Injektion von 0,125 mg/kg ist das Verhalten der Tiere wenig auffällig. Bei höheren Dosen ist besonders während der Analgesiehemmung motorische Unruhe deutlich. Die Tiere nagen, beissen, piepsen spontan oder beim Anfassen. Auch bei den hohen Dosen kommt es - im Gegensatz zu Tremorin - zu keinem deutlichen Tremor. Lediglich an den Ohren sind zeitweilig Zuckungen erkennbar.

Im gleichen Dosenbereich, in dem RS 86 im Analgesietest die Reizschwelle erhöht, hemmt es auch die bedingte Fluchtreaktion. Die Versuche der Tabelle 18 wurden abwechselnd mit der Analgesiemessung der Tabelle 17 durchgeführt.

TABELLE 18:

Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion durch RS 86 in Prozenten. Erste Zahl bedingte Reaktion, zweite Zahl unbedingte Reaktion. Injektion von Eumydrin und Atropin 30 Minuten vor RS 86.

Dosis mg/kg	Zeitpunkt nach der Injektion			
	10	30	50	70 Min.
0,125	15/ 0	12/ 0	4/ 0	6/ 0
0,25	38/ 0	28/ 0	24/ 0	8/ 0
0,5	60/16	62/10	48/ 0	30/ 0
1,0	72/ 0	64/ 0	48/ 0	41/ 0
2,0	97/65	86/54	80/46	63/24
2,0				
+ 5 mg/kg Eumydrin	67/15	72/ 0	65/ 0	40/ 0
2,0				
+ 5 mg/kg Atropin	5/ 0	5/ 0	5/ 0	20/ 0

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Beziehung der Wirkung von RS 86 in beiden Versuchsanordnungen.

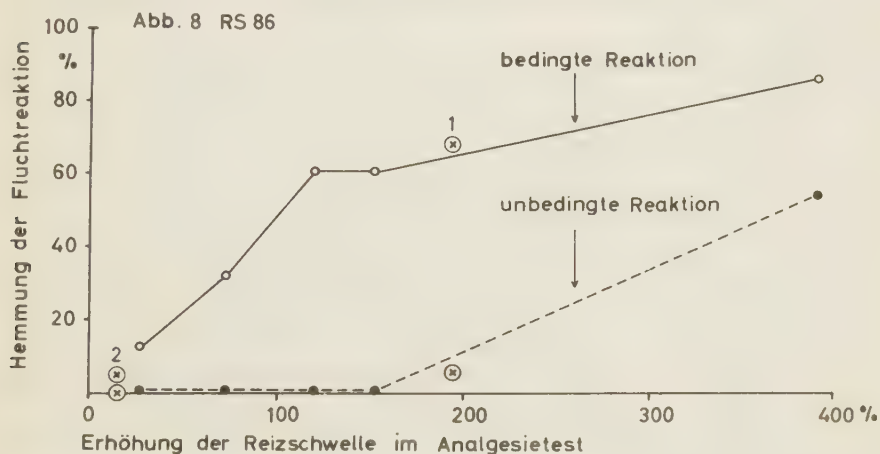


ABBILDUNG 8:

Vergleich der Wirkungen von RS 86 auf die Schmerzreaktion und die Fluchtreaktion. Die den in üblicher Weise markierten Messpunkten entsprechenden Dosen von RS 86 betragen 0,125 - 0,5 - 1,0 - 2,0. Ausserdem sind mit besonderen Marken eingetragen die Ergebnisse der Versuche mit 2,0 mg/kg RS 86 + 5 mg/kg Eumydrin (x) sowie mit 2,0 mg/kg RS 86 + 5 mg/kg Atropin (o). Bei den kleineren Dosen (0,125 - 0,5 mg/kg) sind die Mittelwerte der ersten beiden Reaktionsprüfungen, bei den höheren Dosen die Mittelwerte der ersten drei Reaktionsprüfungen zugrunde gelegt.

Die Abbildung zeigt, dass bei RS 86 - ähnlich wie bei Tremorin - Erhöhung der Reizschwelle im Analgesietest und Hemmung der bedingten Fluchtreaktion annähernd parallel laufen. Eumydrin führt nur zu einer leichten Abschwächung bei Wirkungen, Atropin hebt beide Wirkungen auf. Die unbedingte Fluchtreaktion wird erst durch hohe Dosen von RS 86 gehemmt. Die Dosen-Wirkungsbeziehung ist bedeutend flacher, als bei Tremorin.

DISKUSSION

Nach ihren Wirkungen in den beiden Versuchsanordnungen lassen sich die untersuchten Substanzen in 3 Gruppen ordnen:

1. Chlorpromazin, Reserpin, Pentobarbital und Bulbocapnin hemmen in kleinen Dosen nur die bedingte Fluchtreaktion. Die Schmerzreaktion wird erst durch deutlich höhere Dosen nennenswert beeinträchtigt.
2. Morphin und in geringerem Masse Amphetamin hemmen in kleinen Dosen nur die Schmerzreaktion. Durch höhere Dosen wird die bedingte Fluchtreaktion aufgehoben.
3. Cholinomimetica wie Tremorin und RS 86 hemmen beide Reaktionen im gleichen Dosenbereich.

Diese Beziehung veranschaulicht in zusammenfassender Weise Abb. 9.

Abb. 9

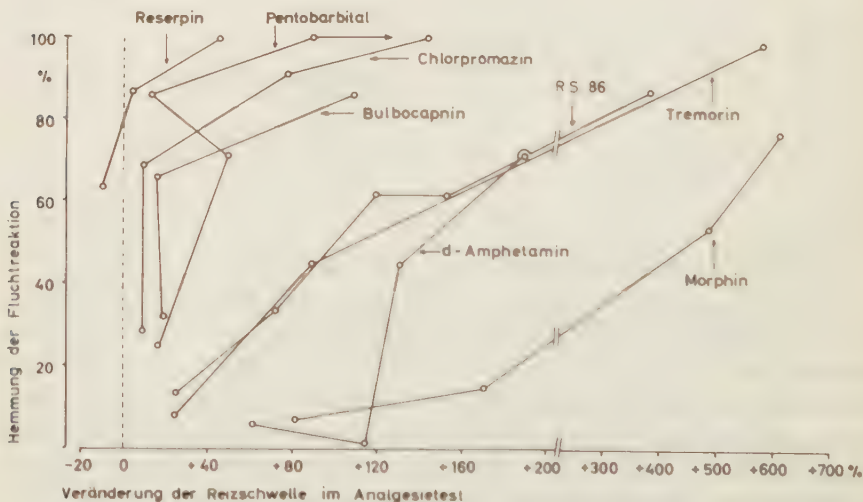


ABBILDUNG 9:

Beziehung zwischen der Hemmung der Schmerzreaktion und der bedingten Fluchtreaktion durch zentral wirksame Substanzen. Die Dosen entsprechen denen der Einzelabbildung.

A. Substanzen der Gruppe 1

(Chlorpromazin, Reserpin, Pentobarbital, Bulbocapnin)

Über die Hemmung der bedingten Fluchtreaktion durch Chlorpromazin liegt eine grössere Zahl von Untersuchungen vor (Zusammenstellung dieser Befunde siehe HERZ, 1960). Eine Erhöhung der Schmerzschwelle durch Chlorpromazin ist ebenfalls mehrfach beschrieben worden, doch wird dieser Befund unterschiedlich gedeutet. Nach der Ansicht von BLUMBERG und DAYTON, AMBRUS et al, sowie TEDESCHI et al (1959) handelt es sich bei der Reizschwellenerhöhung nach Chlorpromazin um eine recht unspezifische Wirkung, die mit der allgemeinen Sedation in Zusammenhang zu bringen ist. Unsere Versuche zeigen jedoch, dass die Dämpfung nicht immer mit einer Erhöhung der Schmerzschwelle einhergeht. Pentobarbital bewirkt in Dosen, welche Seitenlage hervorrufen, nur eine unwesentliche Reizschwellenerhöhung im Analgesietest. Reserpin senkt in Dosen, welche die bedingte Fluchtreaktion bereits stark hemmen, sogar die Schmerzschwelle. Dies alles spricht für eine spezifische Wirkung des Chlorpromazins. Eine spezifische analgetische Wirkung des Chlorpromazins nehmen auch FRIEBEL und REICHLE an. Nach der Darstellung von KLEINSORGE und RÖSNER ist die Beeinflussung des Schmerzes durch Chlorpromazin am Menschen ein recht komplexer Vorgang, an dem verschiedene Faktoren mitwirken.

Für Reserpin ist das Fehlen einer analgetischen Wirkung mehrfach beschrieben worden (BEIN et al, SCHNEIDER, SCHAUMANN). Hingegen stellten LEME und ROCHA Y SILVA 24 - 48 Stunden nach Reserpininjektion deutliche Analgesie fest. Die Mitteilung von SCHNEIDER, sowie von SCHAUMANN über eine Abschwächung der analgetischen Wirkung von Morphin durch Reserpin steht möglicherweise in Zusammenhang mit dem von uns erhobenen Befund einer Verminderung der Reizschwelle durch Reserpin. Doch berichten diese Autoren nichts über eine Erniedrigung der Schmerzschwelle bei alleiniger Reserpinzuführung. Auffällig war auch in unseren Versuchen der Gegensatz zwischen der sehr schnellen und lebhaften Abwehrreaktion der Tiere beim Anfassen und Kneifen und der allgemeinen Dämpfung, wenn die Tiere in Ruhe gelassen wurden.

Gewisse Parallelen zur Reserpinwirkung finden sich bei Pentobarbital. Niedrige Dosen erhöhen zwar die Reizschwelle im Analgesietest mässig; doch bei höheren, bereits Seitenlage bewirkenden Dosen, nimmt die Reizschwelle wieder ab. Es kann wohl angenommen werden, dass die Tiere hier den elektrischen Reiz nicht mehr wahrnehmen, sondern es sich um einen subcorticalen Reflexmechanismus handelt. Unsere Beobachtungen haben vielleicht Beziehung zu dem von SILVER in leichter Barbituratnarkose erstmals beobachteten "Pseudoschmerzreflex", der als Enthemmungsphänomen gedeutet wird. Der Abstand zwischen der Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion ist bei Pentobarbital bedeutend kleiner als bei Chlorpromazin und Reserpin. Dies steht in Einklang mit vergleichbaren Befunden anderer Autoren (siehe HERZ, 1960).

Die Wirkung des Bulbocapnins ist nach unseren Versuchen der des Chlorpromazins ähnlich. Der Unterschied zwischen der Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion ist bei Bulbocapnin jedoch deutlich geringer als bei Chlorpromazin. Vermutlich ist an dem geringen Unterschied bei Bulbocapnin eine muskuläre Komponente der Hemmung der Fluchtreaktion beteiligt, weil nach hemmenden Dosen die kataleptische Muskelrigidität bereits recht deutlich ist. In den Versuchen von VERHAVE und OWEN war bei Bulbocapnin allerdings der Abstand zwischen einer bedingten und unbedingten Vermeidungsreaktion (avoidance reaction) ähnlich gross, wie bei Chlorpromazin. Versuche über Beeinflussung der Schmerzreaktion durch Bulbocapnin scheinen nicht vorzuliegen.

B. Substanzen der Gruppe 2 (Morphin, Amphetamin)

Über eine Hemmung der bedingten Fluchtreaktion durch Morphin ist verschiedentlich berichtet worden (VERHAVE et al; AMBRUS et al; TEDESCHI et al, 1960). Das Verhältnis der hierbei wirksamen Dosen zu den analgetischen Dosen ist in diesen Arbeiten jedoch sehr verschieden. Während bei TEDESCHI et al (1960) die Fluchtreaktion und die Schmerzreaktion durch sehr ähnliche Dosen beeinflusst wurden, hemmten in den Versuchen von AMBRUS et al bereits sehr kleine Morphindosen, welche die Schmerzreaktion noch nicht beeinflussten, die bedingte Fluchtreaktion. Umgekehrt war das Verhältnis in den Versuchen von VERHAVE et al, d. h. bereits stark analgetisch wirksame Morphindosen liessen die bedingte Fluchtreaktion noch weitgehend unbeeinflusst. Unsere Ergebnisse entsprechen also denen von VERHAVE et al.

Ähnlich wie Morphin weist auch Amphetamin einen Dosenbereich auf, in dem es zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle kommt, ohne dass die Fluchtreaktion gehemmt wird. Diese analgetische Wirkung von Amphetamin (und Methamphetamin) ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (KISSIG und ORZECOVSKI; GOETZL et al; JAKOBS und BLOZOVSKI). NICKERSON wies auch am Menschen analgetische Wirkungen von Amphetamin nach. Verkürzung der Reaktionszeit bei der bedingten Fluchtreaktion durch Weckamine stellten BÄTTIG und GRANDJEAN fest; über vermehrt auftretende sekundär bedingte Reaktionen, wie sie von uns beobachtet wurden, teilen diese Autoren aber nichts mit. Diese gehäuften sekundär bedingten Reaktionen dürften mit der Erregung der Tiere zusammenhängen. Überschreitet diese ein gewisses Mass, so schlägt die fördernde Wirkung in eine Hemmung der bedingten Fluchtreaktion um. Die unbedingte Fluchtreaktion bleibt jedoch erhalten.

Verkürzung der Reaktionszeit im Sprungtest und Erhöhung der Reizschwelle im Analgesietest - wie sie nach kleinen Amphetamindosen beobachtet wurden - stellen in gewissem Sinne entgegengerichtete Wirkungen dar. Dies zeigt sich besonders deutlich bei Vergleich mit Versuchen von TAESCHLER et al über die Wir-

kung von LSD. Diese Autoren fanden in Versuchen mit LSD - ebenfalls an Ratten - eine gleichsinnige Veränderung im Stabsprungversuch und im Analgesietest, nämlich Verkürzung der Reaktionszeit. Diese LSD-Wirkung wird als verstärkte Reaktion auf einen definierten Reiz gedeutet.

C. Substanzen der Gruppe 3 (Cholinomimetica)

Bei den Cholinomimetica ermöglicht die Verwendung von Atropin und Eumydrin die Abgrenzung zentraler und peripherer Wirkungen. Während Atropin gut in das Zentralnervensystem eindringt, vermag dies Eumydrin auf Grund seiner quaternären Struktur nur sehr langsam. Eumydrin übertrifft Atropin in seiner peripheren Antimuskarinwirksamkeit (NYMAN; LANDS und LUDUENA). Es besitzt ausserdem, im Gegensatz zu Atropin, beträchtliche Hemmwirkung an vegetativen Ganglien (FINK und CERVONI; BAINBRIDGE und BROWN) und an neuromuskulären Synapsen (KIMURA et al). In den Versuchen mit Tremorin und RS 86 konnten die Hemmungen beider Reaktionen durch Atropin aufgehoben werden, Eumydrin hingegen führte lediglich zu einer gewissen Wirkungsabschwächung. Es kann daraus geschlossen werden, dass die Hemmung der bedingten Fluchtreaktion und die Erhöhung der Reizschwelle im Analgesietest durch diese beiden Substanzen auf einen zentralen Mechanismus zurückzuführen ist. Für die Tremorinanalgesie stellen dies CHEN, sowie LENKE bereits früher fest. Es ist aber zu fragen, in wie weit zentral ausgelöste muskuläre Wirkungen bei der Hemmung der bedingten (und unbedingten) Fluchtreaktion beteiligt sind. Bei Tremorin liegen die im Sprungtest wirksamen Dosen nur wenig unter denen die bereits Tremor bewirken. Auch ist bei Tremorin der Unterschied zwischen der Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion nicht sehr gross. Bei RS 86 hingegen ist eine solche muskuläre Wirkungskomponente weniger wahrscheinlich; auch hohe Dosen führen hier zu keinem Tremor und der Unterschied zwischen der Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion ist beträchtlich, sogar ausgeprägter als bei Chlorpromazin.

Die Beeinflussung der Schmerzreaktion und Fluchtreaktion durch verschiedene zentral wirksame Pharmaka wurde an Ratten vergleichend untersucht. Die Schmerzreaktion wurde durch elektrische Reizung an der Schwanzwurzel ausgelöst. Die Prüfung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion geschah mittels des Stabsprungtests (pole climbing response).

1. Chlorpromazin hemmte in kleinen Dosen nur die bedingte Fluchtreaktion. Eine nennenswerte Erhöhung der Reizschwelle im Analgesietest trat erst bei Dosen ein, welche auch die unbedingte Fluchtreaktion bereits weitgehend aufhoben.
2. Reserpin-Dosen, welche die bedingte Fluchtreaktion bereits stark hemmten, bewirkten eine Erniedrigung der Reizschwelle im Analgesietest. Eine deutliche Erhöhung der Schwelle trat erst nach hohen Dosen ein.
3. Kleine Dosen von Pentobarbital bewirkten eine leichte Erhöhung der Schmerzschwelle, sowie teilweise Hemmung der Fluchtreaktion. Bei höheren Pentobarbitaldosen, welche bereits Seitenlage der Tiere bewirkten, war die Reizschwelle im Analgesietest nicht nennenswert erhöht. Zu einem starken Anstieg kommt es erst im vollnarkotischen Bereich.
4. Die Wirkung von Bulbocapnin ahmte der von Chlorpromazin. Die Reizschwelle im Analgesietest wurde nennenswert erst durch Dosen erhöht, welche die Fluchtreaktion bereits weitgehend aufhoben.
5. Morphin war im Bereich kleiner Dosen nur analgetisch wirksam. Erst Dosen, welche die Schmerzreaktion vollkommen auslöschten, hemmten auch die bedingte Fluchtreaktion, ohne jedoch die unbedingte Fluchtreaktion starker zu beeinträchtigen.
6. d-Amphetamin hemmte bereits in kleinen Dosen die Schmerzreaktion. Die Reaktionszeit im Sprungversuch war hierbei verkürzt und die Zahl der sekundär bedingten Reaktionen ist beträchtlich vermehrt. Hohe Dosen, welche auch starke motorische Erregung bewirkten, hemmten die bedingte Fluchtreaktion.
7. Die Cholinomimetica Tremorin und Spiro-(N-methyl-piperidyl-4)-N-aethyl-succinimid (RS 86) hemmten Schmerzreaktion und Fluchtreaktion im gleichen Dosenbereich. Der Unterschied zwischen der Hemmung der bedingten und unbedingten Fluchtreaktion war bei RS 86 grösser, als bei Tremorin. Fentanyl schwächte beide Wirkungen nur geringfügig ab. Atropin hob sie auf. Daraus wird auf einen zentralen Wirkungsmechanismus geschlossen.

Herrn Privatdozent Dr. A. HERZ danke ich
für das stete Interesse und Unterstützung bei
der Durchführung der Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- AMBRUS, J. L., C. M. AMBRUS, R. O. BAUER and W. K. NOELL:
J. Pharm. exp. Ther. 119, 129 (1957)
- BÄTTIG, K. und E. GRANDJEAN:
J. Physiol. 49, 41 (1957) Paris
- BLUMBERG, H. and H. DAYTON:
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 101, 599 (1959)
- CHEN, G. :
J. Pharmacol. exp. Ther. 124, 73 (1958)
- BAINBRIDGE, J. and D. BROWN:
Brit. J. Pharmacol. 15, 147 (1960)
- BEIN, GROSS, TRIPOD und MEIER:
Schweiz. med. Wschr. 83, 1007 (1953)
- COOK, L. and E. WEIDLEY:
Am. N. Y. Acad. Sci. 66, 740 (1957)
- FINK, L. D. and P. CERVONI:
J. Pharmacol. exp. Ther. 109, 372 (1953)
- FRIEBEL, H. und C. REICHLE:
Arch. exp. Path. Pharmacol. 226, 551 (1955)
- GOETZL, F. R. and H. BURRIEL:
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 55, 248 (1944)
- HERZ, A. :
Intern. Rev. of Neurobiology 2, 229 (1960)
- HERZ, A. :
Arch. exp. Path. and Pharmacol. 242, 414 (1962)
- HOLTZ, P., H. BALZER und E. WESTERMANN:
Arch. exp. Path. and Pharmacol. 233, 438 (1958)
- JAKOB, J. and M. BLOZOVSKI:
Arch. int. Pharmacodyn 133, 296 (1961)
- KIMURA, K. K., K. UNNA and C. C. PFEIFFER:
J. Pharmacol. exp. Ther. 95, 149 (1949)
- KISSIG, H. J. und G. OVZECOWSKI:
Arch. exp. Path. Pharmacol. 197, 391 (1941)

KLEINSORGE und RÖSNER:

Jena (1958) Die Phenothiazine in der Medizin

LANDS, A. M. and F. D. LUDUENA:

J. Pharm. exp. Ther. 116, 177 (1956)

LEME, J. G. and M. ROCHA y SILVA:

J. Pharmacy a. Pharmacol. 13, 134 (1961)

LUCKNER, H. und R. MAGUN:

Z. ges. exp. Med. 117, 133 (1951)

LENKE, D. :

Arch. exp. Path. Pharmacol. 234, 54 (1958)

MAFFII, G. :

J. Pharmacy and Pharmacol. 11, 129 (1959)

MAXWELL, D. R. , H. T. PALMER and R. W. RYALL:

Arch. int. Pharmacodyn 132, 60 (1961)

NICKERSON, M. :

Fed. Proc. 6, 360 (1947)

NYMAN, E. :

Acta physiol. scand. 3, Suppl. 10, 1 (1942)

PFEIFFER, C. C. and E. JENNY:

Am. N. Y. Acad. Sci. 66, 753 (1957)

SCHAUMANN, W. :

Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 235, 1 (1958)

SCHNEIDER, J. :

Proc. Soc. exp. Biol. Med. 87, 614 (1959)

SILVER, S. :

Arch. exp. Path. Pharmacol. 158, 219 (1930)

TAESCHLER, M. , H. WEIDANN und A. CERLETTI:

Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta 18, 43 (1960)

TEDESCHI, D. H. , R. E. TEDESCHI and E. J. FELLOWS:

J. Pharmacol. exp. Ther. 130, 429 (1960)

TEDESCHI, D. H. , R. E. TEDESCHI, L. COOK, P. A. MATTIS and E. J. FELLOWS:

Arch. int. Pharmacodyn 122, 129 (1959)

VERHAVE, T. and J. E. OWEN:

The Psychological Record 8, 49 (1958)

LEBENS LAUF

Ich, Fahim Farres YACOUB Eissa wurde am 26.10.1937 in Kom-Bidar Ägypten (VAR) als zweites Kind der Familie Farres Yacoub Eissa geboren. Von 1944 - 1950 besuchte ich die Volksschule ("Al-Nil Primary School", in Kom-Bidar. 1950 trat ich in die Oberschule ("Port Said Secondary School") in Port Said ein. 1956 ging ich mit dem Zeugnis der Reife ab.

Im April 1957 kam ich nach Deutschland und immatrikulierte mich an der Universität München für das Studium der Human-Medizin. Nach einem Studium von 2 Semestern habe ich am 19.12.1962 das medizinische Staatsexamen mit dem Urteil gut abgelegt.

